



TITLE:

# 前立腺液のLysozyme活性について --前立腺炎の診断への応用--

AUTHOR(S):

広川, 信

---

CITATION:

広川, 信. 前立腺液のLysozyme活性について --前立腺炎の診断への応用--. 泌尿器科紀要 1972, 18(11): 961-977

ISSUE DATE:

1972-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121444>

RIGHT:

## 前立腺液の Lysozyme 活性について

—前立腺炎の診断への応用—

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：高井修道教授）

広 川 信

A STUDY OF LYSOZYME ACTIVITY OF THE PROSTATIC FLUID :  
APPLICATION TO THE DIAGNOSIS OF PROSTATITIS

Makoto HIROKAWA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Yokohama City University  
(Director: Prof. S. Takai, M. D.)*

Lysozyme activity of the prostatic fluid was measured by turbidimetric method and its application to the diagnosis of prostatitis was investigated.

The fluid was obtained from 19 normal controls, 26 patients with prostatitis and 3 patients with benign prostatic hypertrophy. Among 26 patients with prostatitis, there were 4 patients with acute prostatitis, 16 patients with chronic prostatitis, 1 patient with prostatic abscess, 3 patients with complicating prostatic calculi and 2 patients with prostatitis developing after prostatic tuberculosis. Thus, the inflammation was mainly of bacterial origin.

The results obtained were as follows:

1) Lysozyme activity of normal prostatic fluid ranged between 0 to 11  $\gamma$ /ml. Of 15 specimens from normal controls between age 20 and 39, 9 specimens showed no activity.

2) The lysozyme activity was significantly elevated in case of prostatitis. It was reduced as the clinical symptoms improved. This was in agreement with the fact that lysozyme activity in prostatic tissue was elevated in accordance with the histological evidences of prostatitis.

3) The white cell content in the prostatic fluid, thus far used as a diagnostic criterion of prostatitis, is variable and crude. On the other hand, lysozyme activity of prostatic fluid was a quantitative diagnostic method of prostatitis. Only a small amount of the fluid was necessary and the method was practical.

As in this study, lysozyme activity of the prostatic fluid was increased in case of prostatitis. From a clinical standpoint, it is concluded that its measurement appears meaningful in the diagnosis and therapeutic appraisal of prostatitis.

## 結 言

近年、酵素化学の進歩で、酵素学的診断、あるいは、酵素療法がさかんになり、診断と治療に大きな成果をみている。泌尿器科領域でも、種々の応用がなされているが、前立腺炎についての検討は少ない。従来から、前立腺炎の診断

には、主として、前立腺液中の白血球数が問題とされている。しかし、後述するように、よい診断方法とはいいがたいのが現状である。

Lysozyme（以下 LYZ と省略）を前立腺炎の領域に導入した当初の意図を述べる。R. Cacci<sup>1)</sup>は、「Prime Impressioni sull' Uso Del

Lisozima Di Fleming In Urologia」の論文のなかで、難治の慢性前立腺炎の治療に、LYZ と抗生剤との併用により、高い比率で最上の臨床成績を収めることができたと報告している。

この興味ある臨床報告に接し、筆者は、前立腺炎に罹患しているとき、前立腺内の LYZ が低い活性状態にあるのではないかと考えた。

また、前部尿道には常在菌をみるが、後部尿道、前立腺においては、無菌の状態に近いと考えられている<sup>2,3)</sup>。細菌が生育しにくいひとつの因子として、抗菌性物質のひとつとして知られる LYZ の豊富な存在を前立腺に考えた。

この仮定のもとに、細菌性前立腺炎を主体に、前立腺液について LYZ 活性の測定をおこなった。その測定結果は仮定と異なり、前立腺に炎症所見があると、前立腺液の LYZ 活性は高値を示す現象を認めた。

この偶然の機会から、前立腺炎に罹患したとき LYZ がどのように関与しているかを前立腺液中 LYZ を指標として追求し、前立腺炎の診断における臨床的意義を検討したので報告する。

## Lysozyme の文献的考察

### 1) Lysozyme について

1922年 Fleming<sup>4)</sup> は、溶菌作用 (lysis) のある酵素をみつけ、"lysozyme (溶菌酵素)" と命名した。LYZ は広く生物界に分布する多糖類分解酵素で、とくに鶏卵白に多量に含有されている。ヒトでは、涙、鼻汁、唾液など直接外界からの菌に侵されやすい場所に多量に見いだされている。よく解析されている卵白 LYZ についてみると、アミノ酸分析の結果から、その化学式は、Gly<sub>12</sub> Ala<sub>12</sub> Ser<sub>10</sub> Thr<sub>7</sub> Cys<sub>8</sub> Met<sub>2</sub> Pro<sub>2</sub> Val<sub>6</sub> Leu<sub>8</sub> Ileu<sub>5</sub> Phe<sub>3</sub> Tyr<sub>3</sub> Try<sub>6</sub> Asp<sub>8</sub> AspN<sub>13</sub> Glu<sub>2</sub> GluN<sub>3</sub> Lys<sub>6</sub> Arg<sub>11</sub> His<sub>1</sub> で 129 のアミノ酸からなる単一の polypeptide 鎖を有する塩基性蛋白質である。LYZ は低分子量 (14,300) の蛋白で、酸性で安定で耐熱性であるが、アルカリ性では不安定で耐熱性を示さない。現在まで多くのものから LYZ が分離されているが、全く同一でない。しかし、いずれの LYZ も Fleming の単離した *Micrococcus lysodeikticus* を急速に溶解するという共通の性質をもっている。溶菌作用は細胞膜の成分である多糖類の加水分解にある。この多糖類は N-acetylglucosamine と N-ac-

tylmuramic acid とが、 $\beta$  (1-4) 結合で交互に重合したものであり、LYZ は muranic acid の 1 の炭素と N-acetylglucosamine の 4 の炭素の間の  $\beta$  (1-4) 結合を加水分解することがわかっている。その後 N-acetylglucosamine の  $\beta$  (1-4) 結合であるキチンの加水分解も LYZ により促進することが明らかになった。LYZ はその作用機構からすると、 $\beta$  (1-4) N-acetylglucosaminidase ということになる<sup>5)</sup>。

LYZ による溶菌は、すべての菌にみられる現象ではない。Fleming の報告では、人体から分離された 4 種のブドウ球菌のうち 2 菌種、また 22 種の連鎖球菌のうち 6 菌種が LYZ で溶解されていない。LYZ 感受性菌の多くは非病原性菌である。

LYZ は血清中に 5  $\mu$ g/ml ほど含まれている。白血球に多量に含まれ、中性多核白血球、単球に多く含有されている。この LYZ 感性菌スペクトルは卵白のものと同じで、病原性菌、とくにグラム陰性菌には感受性がないとされていた。しかし最近、天野<sup>6)</sup> は、免疫抗体および、補体と LYZ のが共存すると、溶菌ならびに殺菌作用がいちじるしく促進されることを明らかにし、さらに血清中の LYZ を除去すると溶菌は全然おこらないこと、LYZ の添加により回復し、さらに 5  $\mu$ g/ml ぐらい加えておくと、殺菌作用も強化されることを報告し、グラム陰性菌に対して LYZ の意義を見いだしている。

このように LYZ は、細菌感染に対する抵抗物質、ならびに、免疫に関与する物質として非特異的な防御因子として、生体の重要な役割を演じている。

### 2) 生体内での LYZ 活性の変動について

血清中の LYZ 活性には、日差変動がなく、加齢により、血清中の LYZ が増えるといわれている。血清中の LYZ の大部分は、崩壊した白血球よりの遊出と考えられている<sup>7,8)</sup>。

平尾<sup>9)</sup> は、末梢白血球および骨髓が血清の LYZ の維持に重要な役割を演ずるものと考え、末梢白血球および骨髓機能に異常を示さない疾患において、血清の LYZ は正常範囲にあることを示している。また、貧血の程度と血清 LYZ は無関係である。

癌患者の血清 LYZ 値は、健康人に比べ、ほとんど差がない<sup>8,9)</sup>。Fogelson ら<sup>10)</sup> は、逆に癌患者に血清 LYZ 値の上昇を認めている。

種々の疾患で、体液・分泌物の LYZ 活性値が変動することが知られている。つぎに、その診断学的応用について述べる。

#### (1) 消化管系について

临床上、LYZ 活性が注目されるに至ったのは、

Meyer ら (1947)<sup>11,12)</sup>の広い研究にはじまる。Meyer らは、胃・十二指腸潰瘍の胃液、潰瘍性大腸炎の糞便および消化管の病変部に、LYZ 活性がいちじるしく増加していることを見いだしている。

そのご、潰瘍性大腸炎の糞便 LYZ 活性が亢進することが、諸家らにより追試され確認されている<sup>13-18)</sup>。松永・久保は、潰瘍性大腸炎について、糞便中の LYZ 活性が臨床症状および諸検査成績と相関することから LYZ 活性の測定を予後の判定に利用している。

糞便中の LYZ 活性が注目されてから、限局性腸炎<sup>19)</sup>、急性期の大腸結核<sup>17)</sup>、細菌性赤痢<sup>17)</sup>、乳児の細菌性大腸炎<sup>20)</sup>、白色便性下痢症<sup>21)</sup>などの糞便中に LYZ 活性の上昇が観察されている。

結腸癌の糞便 LYZ は、正常域にあるものが多いが、潰瘍を形成すると高値を示す<sup>17)</sup>。服部は胃の正常部と癌腫の部分とに分けて、組織重量あたりの LYZ 活性をしらべ、癌組織では、正常部に比べていちじるしく酵素活性が低下していることを報告している<sup>9)</sup>。

## (2) 白血病について

平尾 (1959)<sup>8)</sup>は、白血病患者の血清 LYZ を測定し、慢性骨髄性白血病では正常に比し高値を示し、急性骨髄性白血病およびリンパ性白血病では低値を示す知見をえている。

Osserman ら (1966)<sup>22)</sup>は、単球性白血病患者で、血清の LYZ 上昇とともに、尿中にも LYZ が大量に排出することを見いだしている。その後、Perillie ら (1968)<sup>23)</sup>、Wiernik ら (1969)<sup>24)</sup>、太田・長瀬ら (1970)<sup>25)</sup>も追試して同様な結果をえている。各種の白血病のなかで、腎機能障害を合併しないかぎり、尿中の LYZ 活性が 20  $\mu\text{g/ml}$  以上になるのは、単球性白血病以外ではみられない。とくに単球性白血病の診断に尿中 LYZ の有用性が強調されている。

## (3) 髄膜炎について

Cutinelli (1947)<sup>26)</sup>、Barone (1948)<sup>27)</sup>、Rabe ら (1951)<sup>28)</sup>、Grossgebauer ら<sup>29)</sup>は、髄膜炎の症例について、髄液の LYZ 活性の上昇を認めている。Grossgebauer ら (1968) は、LYZ 活性が病状の消長とよく平行することから、LYZ 活性の測定を治療のよい指標と考えている。細菌性髄膜炎は、漿液性髄膜炎より LYZ 活性が高値を示し、髄液の細胞増多と LYZ 活性との相関を示さないと述べている。

## (4) 尿路の疾患について

臓器のなかで、腎実質の LYZ 活性は高い。正常尿では、LYZ は糸球体で濾過され、尿細管で完全に再吸収されると考えられていた<sup>30)</sup>が、最近では、正常尿にも LYZ 活性が認められ、0.5  $\gamma/\text{ml}$  以下であると

報告されている<sup>31,32)</sup>。

Wilson ら (1950)<sup>33)</sup>は、小児ネフローゼ症候群の症例で、腎不全にあるとき、尿中 LYZ が上昇することを報告している。

Prockop ら (1964)<sup>34)</sup>は、多数例について検討し、BUN 30  $\text{mg/dl}$  以上の高窒素血症の患者では 5  $\gamma/\text{ml}$  以上の尿中 LYZ を 78% に、また 10  $\gamma/\text{ml}$  以上の血中 LYZ を 90% に認めている。lysozymuria (5  $\gamma/\text{ml}$  以上)を示す症例では腎疾患が存在するから、尿中の LYZ 測定は、腎疾患の診断と予後により手段であると主張している。尿中 LYZ 値と尿蛋白量および BUN との関連については、その相関性を認めていない。また、実験的にラットに糸球体障害と尿管障害の 2 群を作製し、尿中 LYZ について比較測定している。このことから、尿中 LYZ は尿管の障害を知るよい指標であると推定している。

Pipitone ら (1959)<sup>35)</sup>、Prockop ら (1964)<sup>34)</sup>、Pavuone-Macaluso ら (1961)<sup>36)</sup>、小田・久保 (1967)<sup>37)</sup>らは、腎機能不全にともなう高窒素血症の場合に、高 LYZ 血症をみとめている。Noble ら (1965)<sup>38)</sup>はイヌの実験で、尿毒症の末期に BUN の上昇にもかかわらず尿中 LYZ の低下を観察している。

一方、Burghartz ら (1954)<sup>39)</sup>は種々の腎疾患に LYZ 尿をみているが、腎疾患と尿中 LYZ との間に特別な相関をみとめていない。

Goldberg ら (1966)<sup>40)</sup>は、種々の腎疾患 70 例に尿中 LYZ の測定をおこない、5 例に有意の上昇を認めており、いずれも BUN 40  $\text{mg/dl}$  以上であった。BUN 40  $\text{mg/dl}$  以上の他の 27 例は、尿中 LYZ は陰性であった。このことから、尿中 LYZ の測定は臨床的に意味がないと述べ、Prockop らの主張に反論している。

腎後性無尿について、大橋 (1969)<sup>31)</sup>は動物実験と臨床例から、尿管の通過障害を解除すると、高 LYZ 尿は腎機能とよく平行した動きを示し、予後の判定に有用であると述べている。Noble ら (1966)<sup>41)</sup>も、1 臨床例を述べ、同様な結論をしている。

尿管の不完全閉塞の場合、大越ら (1967)<sup>42)</sup>、大橋らは、水腎尿の LYZ は健腎尿に比較して上昇していることを観察している。

腎の血流障害と LYZ の関係について、大橋らは単腎犬および単腎者について、阻血後の LYZ を測定している。阻血後、血・尿中の LYZ は上昇し、しだいに平常にもどるものと高値をつづけるものがあり、後者は予後不良であると述べている。

腎移植への LYZ の研究は、Najarian ら (1964)<sup>43)</sup>、

Noble ら (1965)<sup>38)</sup>の報告がある。移植腎の拒絶反応の早期診断、ことに尿中の LYZ 活性測定は役だつとしている。本邦では大越ら (1967)<sup>42)</sup>、高瀬 (1969)<sup>45)</sup>、大橋らの研究がある。大橋らは、拒絶反応のときに、血・尿中の LYZ の変動を観察しているが、LYZ のみで拒絶反応を予知することができないと考えている。

Prockop らは、膿尿と尿中 LYZ との相関関係を否定しているが、久保 (1967)<sup>46)</sup>は、膿球の増加にともない尿中 LYZ は高値を示す傾向を認め、ある程度の量的相関を考えている。

高安・米瀬 (1967)<sup>47)</sup>は、膀胱腫瘍の症例に高 LYZ 尿を示す例を報告している。

筆者<sup>48)</sup>は、前立腺炎の症例について前立腺液中の LYZ 活性を測定し、その診断的应用を考え、1967年9月に予報した。

### 測定資料ならびに方法

#### ① 前立腺液

検査の対象として、正常19例、前立腺炎26例、および感染のない前立腺肥大症3例について検索した。なお、前立腺炎の症例は、明瞭に診断が確定したもので、主として細菌性前立腺炎を主体に集めた。

前立腺液の採取にあたり、亀頭と陰茎を清掃し、滅菌水で前部尿道を軽く数回洗浄する。直腸内から前立腺部を尖部に向けて、7～8回指圧して経尿道的に滅菌小試験管に汚染がないように、外尿道口から滴下する分泌物を採取する。

資料は測定まで凍結保存した。資料の保存は最大限4日間とした。測定時は資料を1/15M リン酸緩衝液で100倍に希釈し、検液を作製した。なお、採取時、前立腺液の細菌学的検査と無染色標本で強拡大(400倍)あたりの白血球数を算定した。

#### ② 前立腺組織

炎症性前立腺組織内の LYZ 活性の観察に、前立腺肥大症で摘出をおこなった前立腺について組織を細切して、氷冷した1/15M リン酸緩衝液を wet tissue 25 mg に対して1ccの割合で、ガラスホモゲナイザーを用いて、氷冷下で乳剤を作製し、遠沈(3,000回転、5分)して、その上澄液について、組織重量(25mg)あたりの LYZ 活性を測定した。

炎症性変化の程度を組織学的に強・中・弱の三群に分けて、5資料について検討した。

#### ③ 他の化膿性疾患からえられた滲出液

肩カルブンケル、項部膿瘍、肛門周囲膿瘍、および急性乳腺炎の4症例からみられた膿汁について、1/15M

リン酸緩衝液で1000倍に希釈して遠沈後、その上澄液について測定した。

#### ④ LYZ 活性の測定方法

測定法は turbidimetric method<sup>49)</sup> による。

LYZ に感受性の高い *Micrococcus lysodeikticus* の懸濁液に LYZ を含んだ検液を加えると、LYZ 活性の強さに応じて懸濁液は透明になる。この透明の度合いを光電比色計により比較測定する。

*Micrococcus lysodeikticus* ATCC 4698 の粉末約90mgを1/15M リン酸緩衝液(pH 6.2) 100mlに懸濁させて、光電比色計を用いて、層長10mm、波長640mμで、透過率が10%になるように基質液を調整する。

3ccの基質液を入れた50mlの遠沈管と3ccの検液を入れた試験管を正確に3分間、恒温槽(35±0.5°)につける。3分後、検液を基質液のはいった遠沈管に入れて混和する。約9分30秒反応させてから、恒温槽から取り出して、比色セルに入れ、混合後10分してから比色計の透過率を読みとる。これをTとする。

同様の操作で、緩衝液について空試験をする。この透過率をTBLとする。

LYZ の標準液を用いて検量線を作製すると Fig. 1 のようになる。

検量線より調べると、TBL-T が約0.3まではほぼ直線となるので、この範囲で試料を希釈して透過率を求めた。

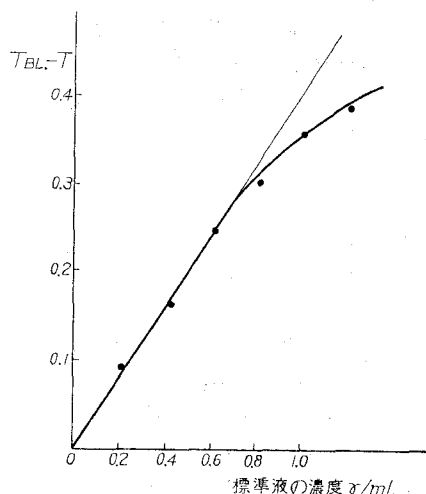


Fig. 1. 標準液による検量線

### 測定結果

#### ① 正常な前立腺液の LYZ 活性

正常19例の内訳は、他覚的に異常のないもの8例、

Table 1. 正常群の Lysozyme 活性

年 令	例 数	前立腺液の Lysozyme 活性 (γ/ml)				
20 ~ 30	10	0 (8例)	2.5	5.2		
31 ~ 40	5	0	1.3	2.5	7.0	10.5
41 ~ 50	3	0			6.0	11.0
51 ~	1					10.2

感染を伴わない尿路結石 5 例、および虫垂炎の症例 6 例から虫垂摘除時に前立腺液を採取した。いずれも前立腺の触診は正常で、前立腺液は乳光様をおび、無染色標本 (400 倍) での白血球数は、10 コ以下で、レシチン顆粒を多数含むものである。

LYZ 活性の測定結果は Table 1 に示すとおりである。LYZ 活性の分布は 0~11 γ/ml にわたるが、20 才、30 才代では、9 例に LYZ 活性がないことを示し、表のように無活性を示す例が多いが、年長になるにしたがい、正常と考えられる前立腺液も軽度の活性を示している。19 例の平均 LYZ 活性は約 2.9 γ/ml であった。

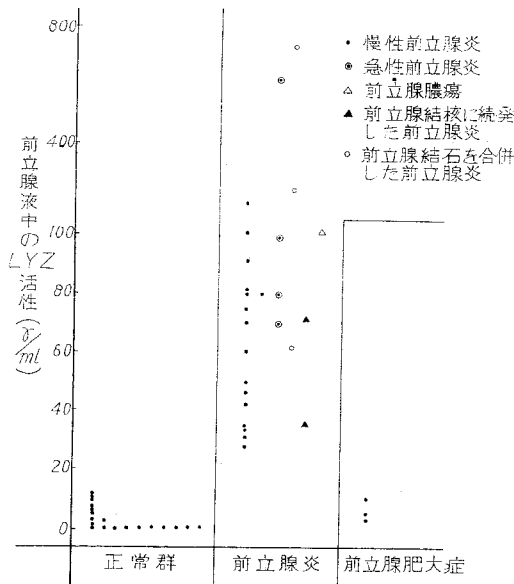


Fig. 2. 前立腺液中の LYZ 活性 (γ/ml)

## ② 前立腺肥大症から得られた前立腺液の LYZ 活性

前立腺肥大症の症例から、前立腺液の白血球数が強拡大で、10 コ以下の症例について、LYZ 活性の測定をおこなった。その結果は Fig. 2 に示すとおりである。3 例とも正常平均値より高い LYZ 活性を示している。

## ③ 前立腺炎の症例から得られた前立腺液の LYZ 活性

26 症例について検討した結果は Table 2, 3 に示すとおりである。とくに、診断の比較的容易な細菌性前立腺炎をおもに集めた。症候的にみると、急性前立腺炎 4 例、前立腺膿瘍 1 例、慢性前立腺炎 16 例、前立腺結石に合併した前立腺炎 3 例、および前立腺結核に続発した前立腺炎 2 例である。測定の結果は、いずれも正常群に比較して高値を示し、受診時の LYZ 活性は 30 γ/ml 前後以上である。症例にみるように、通常の前立腺液の外観をとどめない膿性の前立腺液では、80~735.6 γ/ml と高い LYZ 活性を示し、LYZ 活性の強い亢進がうかがえる (Fig. 3, 4)。概して病原性菌を検出した前立腺液は LYZ 活性が高値である (Fig. 5)。LYZ 活性値の高い前立腺液についてみると、外観は活性値の上昇につれて乳光様の色調を欠き混濁が強くなる。治療の効果がみられると LYZ 活性値は低下してくる。

個々の前立腺炎の症例について、前立腺液の LYZ 活性の推移をみるために、比較的長く追跡した 6 症例について述べる。

### (1) 症例 1

8 月 31 日、頻尿・下腹痛・発熱を主訴として受診。

Table 2. 急性前立腺炎

症 例 名			年 令	前 立 腺 液 の 性 状			
				外 観	LYZ 活性 (γ/ml)	白 血 球 数	細 菌 検 査
1	吉	○	35	膿 性	99.3	106~80	<i>E. coli</i>
2	白	○	43	膿 血 性	622.5	多 数	<i>E. coli</i>
3	小	○	30	膿 性	80	100~80	<i>E. coli</i>
4	福	○	42	混 濁	70	93	<i>E. coli</i>

## 前立腺膿瘍

症 例 名			年 令	前 立 腺 液 の 性 状			
				外 観	LYZ 活性 (γ/ml)	白 血 球 数	細 菌 検 査
5	岡	○	59	膿 性	117.7	多 数	<i>E. coli</i>

## 前立腺結石に合併した前立腺炎

症 例 名			年 令	前 立 腺 液 の 性 状			
				外 観	LYZ 活性 (γ/ml)	白 血 球 数	細 菌 検 査
6	藤	○	51	膿 性	252.0	多 数	<i>E. coli, S. epidermidis</i>
7	山	○	69	膿 性	735.6	多 数	<i>E. coli, S. epidermidis</i>
8	高	○	50	混 濁	62.0	73	<i>Proteus, Alkaligenes</i>

## 前立腺結核に続発した前立腺炎

症 例 名		年 令	前 立 腺 液 の 性 状			
			外 観	LYZ 活性 (γ/ml)	白 血 球 数	細 菌 検 査
9	吉 ○	39	混 濁	36	111	<i>E. coli, S. epidermidis</i>
10	津 ○	29	混 濁	72	90	<i>Enterococcus</i> <i>S. epidermidis</i>

Table 3. 慢性前立腺炎

症 例 名		年 令	前 立 腺 液 の 性 状				
			外 観	LYZ 活性 (γ/ml)	白 血 球 数	細 菌 検 査	
11	洪	○	42	膿 性	91	102	<i>E. coli</i>
12	寺	○	34	混 濁	80	60~40	<i>E. coli, S. epidermidis</i>
13	岡	○	44	混 濁	80	69	<i>E. coli</i>
14	花	○	31	混 濁	81	95	<i>Klebsiella, Diphteroid</i>
15	広	○	28	膿 性	203.6	多 数	<i>Proteus, Klebsiella</i>
16	坂	○	22	やや 混 濁	35	46	<i>S. epidermidis</i>
17	広	○	40	やや 混 濁	33.8	47	<i>S. epidermidis</i>
18	笠	○	67	混 濁	42	56	<i>S. epidermidis</i>
19	狭	○	31	やや 混 濁	50	82~60	<i>S. epidermidis</i>
20	古	○	24	混 濁	106	84	(-)
21	青	○	20	乳 光 様	31	23	(-)
22	須	○	37	混 濁	60.7	52	(-)
23	福	○	49	乳 光 様	27.9	32	(-)
24	小	○	33	やや 混 濁	75	27~44	(-)
25	平	○	27	混 濁	70	60~40	(-)
26	古	○	39	乳 光 様	47.1	35	(-)

※症例14は神経因性膀胱，症例15は萎縮膀胱をみとめる。

前立腺に腫脹と強い圧痛を認め，急性前立腺炎として治療する。急性症状は4日間で消退する。9月1日，前立腺液の検査で外観は乳光様を欠き混濁，無染色標本での白血球数は1視野（400倍）あたり80~106コ，レシチン体の消失，細菌検査で *E. coli* を検出する。

LYZ 活性の測定では，99.3 γ/ml で高値を示した。以後，6カ月間にわたり追跡できた LYZ 活性の推移をまとめると Fig. 6 のようになる。

無症状になってからも約3カ月間，LYZ 活性は高値（90~40 γ/ml）を持続している。また，前立腺液

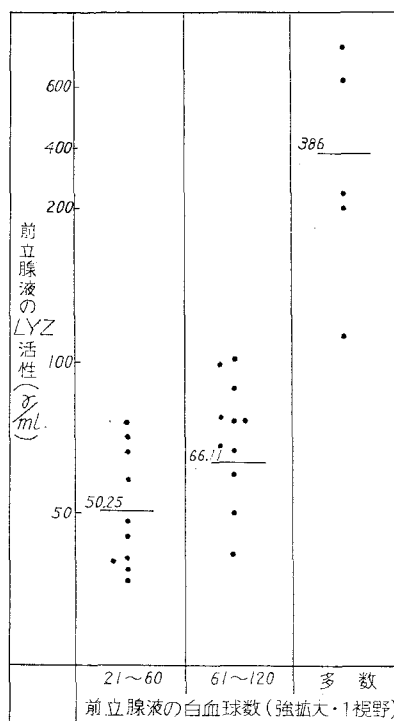


Fig. 3. 前立腺液の白血球数と LYZ 活性との関係

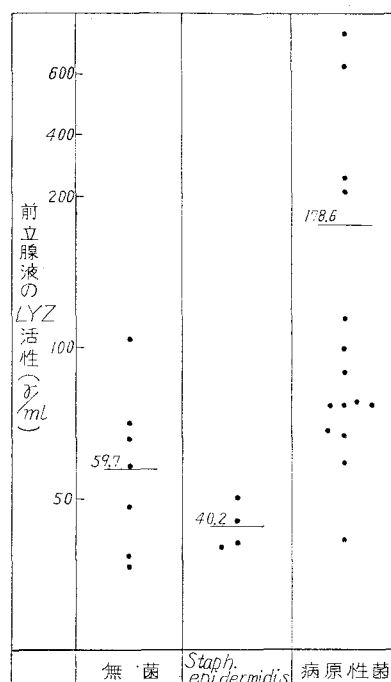


Fig. 5. 前立腺液中の細菌の有無と LYZ 活性

の白血球数が正常値になってからも、LYZ 活性は 10 r/ml 前後にあり、正常の前立腺液にみられる低い活性を示さない。

## (2) 症例 2

4月19日、経直腸式前立腺生検を施行する。翌日になり 39~40°C 台の高熱・排尿痛・頻尿をともなう。前立腺はとくに左葉が腫大し、捏粉状で圧痛をともなう。前立腺液は膿様でやや血性色をおびる。白血球は無数みとめられ、LYZ 活性は 622.5 r/ml を示し、*E. coli* が証明された。LYZ 活性の推移は Fig. 7 に示すとおりである。臨床症状の改善とともに、LYZ 活性も低下している。急性期には膿球数の正確な算定が不可能であるが、LYZ 活性の測定をすると前立腺炎の程度がうかがえる。なお、10月以後の追跡は、受診しなくなり不可能となった。

## (3) 症例 20

3年らい会陰部に鈍痛ないし不快感があり、ときどき頻尿気味になる。今までに某大学病院で9カ月間、慢性前立腺炎として治療をうけていた。また、同様の症状があり当科を受診する。前立腺は正常大、捏粉状で軽い圧痛をみとめる。前立腺生検で、慢性前立腺炎の像をみとめる。LYZ 活性の推移は Fig. 8 に示すとおりである。臨床症状の軽快とともに、LYZ 活性値は1カ月後に 106 r/ml から 30 r/ml 台に固定している。

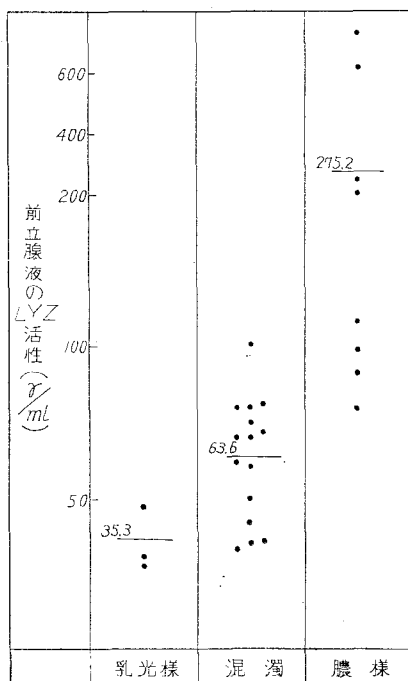


Fig. 4. 前立腺液の混濁度と LYZ 活性



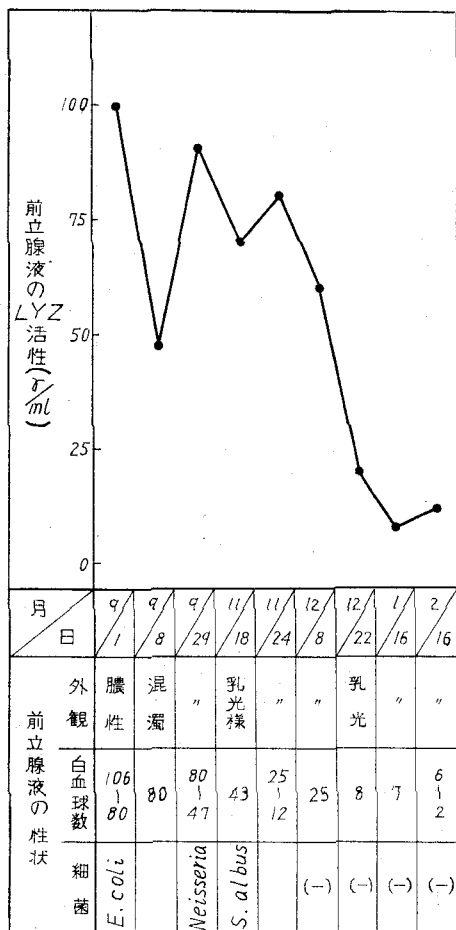


Fig. 6. 症例 1

## (4) 症例 6

1962年6月から、某大学病院で慢性前立腺炎として治療をうけている。右副睾丸炎にしばしば罹患するため、副睾丸摘出術をうけている。1965年1月、排便時にみられる膿性の前立腺漏を主訴として当科を受診する。前立腺は正常大、右葉は粒粉状で、圧出すると膿様の分泌物を認める。レ線像で右葉に小さな結石と軽い溢流像をみとめる。前立腺マッサージ、抗菌剤および消炎酵素剤の投与をして経過をみるも、膿性の前立腺漏はよくならない、通常の治療に反応しないので、Farman ら<sup>50)</sup>が推奨している男性ホルモン療法（エナルモンデポー 100 mg、2週に1回筋注）の併用を1967年2月から試みてから、膿性の前立腺液が、同年11月には混濁を帯びる程度になった。また自覚症の前立腺漏も、7月からほとんどみられなくなった。

1967年1月から1968年2月までの前立腺液の LYZ 活性の変動についてみると Fig. 9 のようになる。LYZ 活性の低下と呼応して、前立腺漏は軽快し混濁

を帯びてきている。LYZ 活性の低下をみとめても、無染色標本からは、白血球数の減少を認められていない。

## (5) 症例 7

1965年5月、急性尿閉と高熱で入院する。前立腺は緊満性の腫脹と強い圧痛をみとめた。レ線像で、両葉に無数の前立腺結石の合併をみとめた。化学療法で自覚症状は軽快したが、1966年3月に再発している。その後の LYZ 活性の推移をみると Fig. 10 のとおりである。

急性症状の消退とともに LYZ 活性は、735.6 γ/ml から 100 γ/ml 前後に減少している。約4ヵ月後に急性悪化があり、LYZ 活性は 252 γ/ml に一時上昇している。無症状になってからも LYZ 活性は常に 40 γ/ml 前後を示している。前立腺結石があるため前立腺炎は軽快しない。

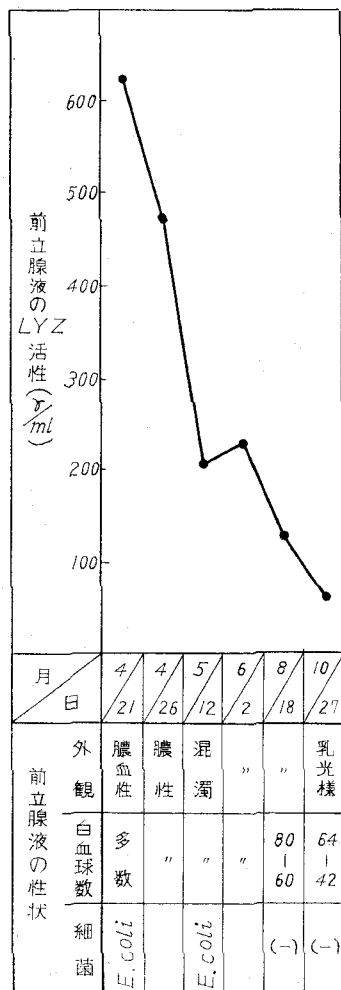


Fig. 7. 症例 2

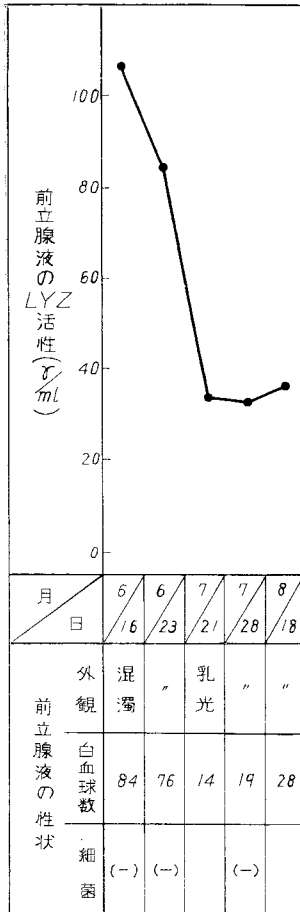


Fig. 8. 症例 20

## (6) 症例 9

1960年、腎結核で腎摘出の既往がある。1965年、急性副睾丸炎に罹患する。そのあとかから、会陰・下腹部に不快感をとめない、ときどき頻尿尿味になる。4月からインポテンツを自覚するようになる。前立腺は捏粉状で左葉は全体にやや硬く、右葉は捏粉状で圧痛をみる。レ線像で、両葉の腺腔に造影剤の溢流像を認める。通常の治療では、自・他覚的に改善が認められなかった。本例にも、1967年1月から男性ホルモンの投与（エンルモン・デポー 100 mg、2週に1回筋注）をおこなったところ、約2カ月半ほどしてから今までみられた不定の症状が消退し、インポテンツもしだいに軽快してきている。前立腺液の性状は乳光様をおびるようになり、無染色標本での白血球数は2~20コを変動し、LYZ活性も20 γ/ml前後に固定する。1966年6月から1968年1月までのLYZ活性の推移は Fig. 11 に示すとおりである。

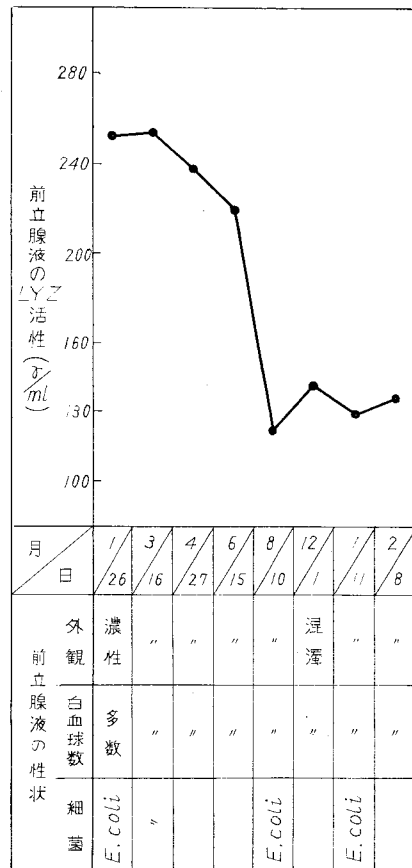


Fig. 9. 症例 6

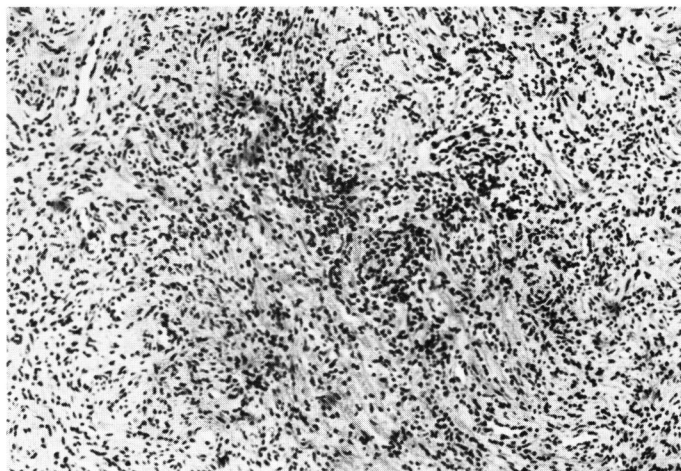
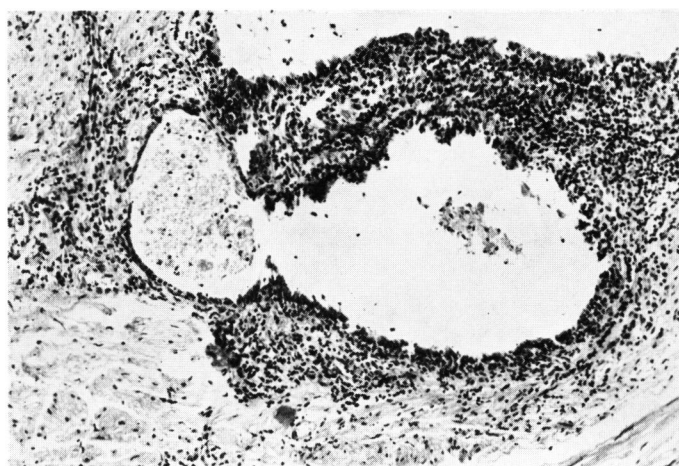
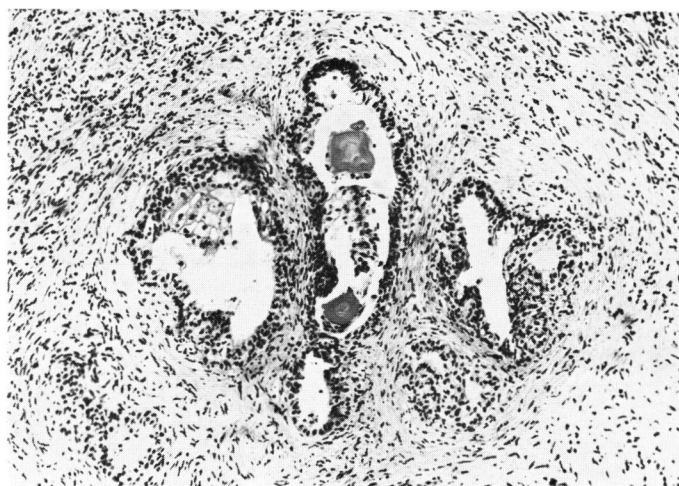
## ④ 前立腺組織内の LYZ 活性

前立腺肥大症として、前立腺の摘出をおこなった症例のなかから、化膿性病変を伴った前立腺組織を選んでそのLYZ活性を検討した。その結果は Table 4 に示すとおりである。

組織学的にみると、炎症性病変の強いほどLYZ活性は高い。同一資料でも、炎症性病変の強い部位と少ない部位とでみると、組織内のLYZ活性は、病変が

Table 4. 前立腺組織内の Lysozyme 活性

資 料	炎症の程度	LYZ 活性 (γ/25 mg)
Photo. A <sub>1</sub>	強 い	768
Photo. A <sub>2</sub>	〃	930
Photo. B	〃	1084
Photo. C	中 等 度	310
Photo. D	〃	582
Photo. A <sub>3</sub>	弱 い	36.7
Photo. E	ほとんどない	20.4

Photo. A<sub>1</sub>Photo. A<sub>2</sub>Photo. A<sub>3</sub>

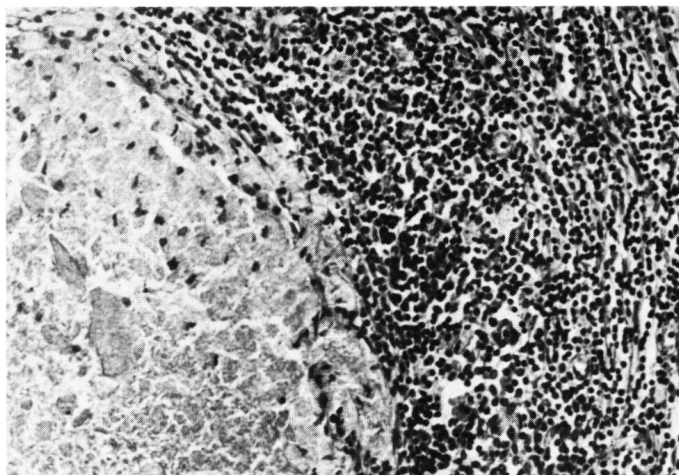


Photo. B

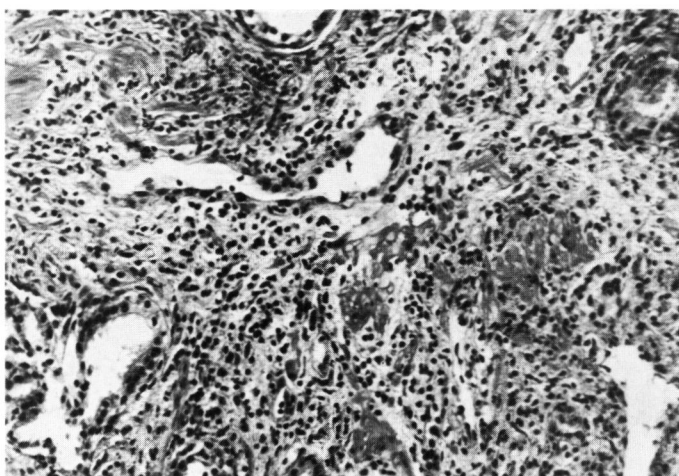


Photo. C

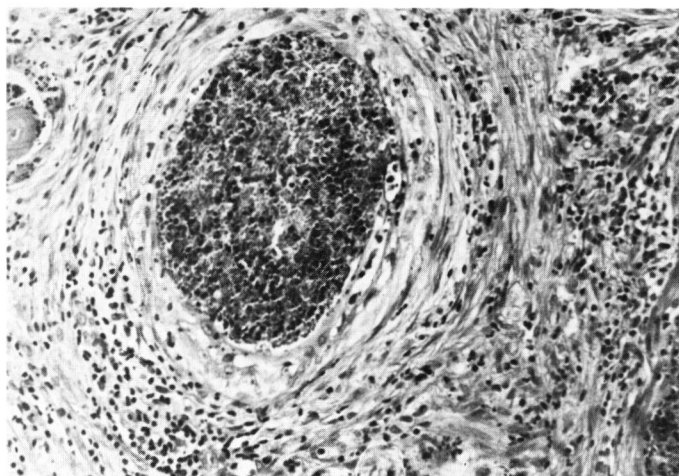


Photo. D



Photo. E

強いほど活性値は高い (Photo. A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, B, C, D, E).

#### ⑤ 他の細菌性炎症性疾患からえられた滲出液の LYZ 活性

Table 5 のような化膿性疾患について、切開時えられた資料について LYZ 活性をみると、いずれも高値を示している。このように炎症性変化があると、滲出液・膿汁に多量の LYZ が放出されている。

Table 5. 他の疾患からえられた滲出液の Lysozyme 活性

症例	性	年齢	診断	細菌検査	LYZ 活性
A	男	36	肩カルブネル	黄色ブドウ球菌	487.5 r/ml
B	男	30	項部膿瘍	〃	641.3
C	男	42	肛門周囲膿瘍	大腸菌	1800.0
D	女	27	急性乳腺炎	黄色ブドウ球菌	769.1

### 考 按

#### 1) 前立腺炎の診断のむずかしさ

前立腺炎の概念および診断・治療基準に関して、ことに慢性前立腺炎では不明な点が少なくないと思われる。

前立腺炎という疾患名は古くから頻用され、欧米で

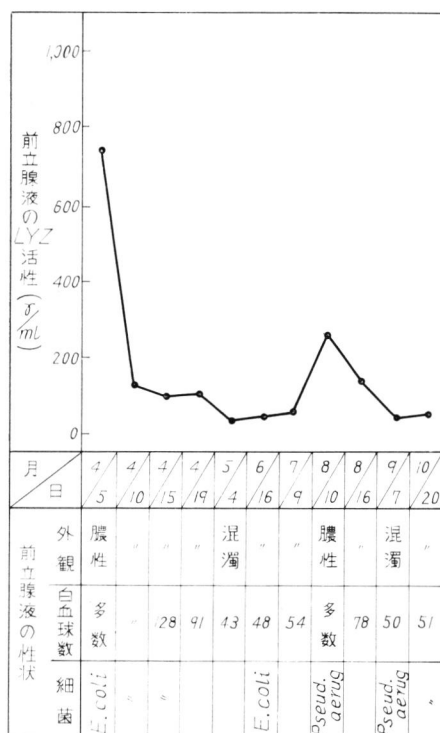


Fig. 10. 症例 7

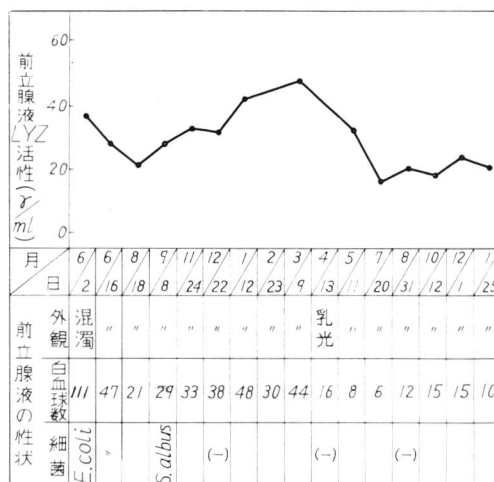


Fig. 11. 症例 9

は中年以後にみられる泌尿器科の代表的な疾患に数えられている。実際に慢性前立腺炎の疑いがおかれても、容易に確定診断を下すまでに至らないことが多い。Schnierenstein (1964)<sup>61)</sup>によると、いわゆる慢性前立腺炎と称せられる症例をよく解析すると、真の前立腺炎は約30%にすぎない。残りの症例は、anogenitaler Symptomenkomplex あるいは vegetatives Urogenitalsyndrom に当ると述べている。前立腺癌、前立腺肥大症では、通常の検査法でかなり正確な診断が期待されるが、ことに慢性前立腺炎ではよい診断法が見あたらない。

“炎”というからには、究極に炎症という概念の組織像を含みにもつ病名であることには少なくとも概念的には異論がない。病名が形態学的なレベルにより規定されることは望ましい。このことは前立腺生検法が普及した時代には、臨床家にそのまま理解される。生検は、標本の大きさ、場所によって異なる可能性がある。その顕微鏡的一断片が、前立腺の病変を表現するという保証はない。

Bourne ら (1967)<sup>52)</sup> は、通常の組織検査で炎症所見をみなかった前立腺について、連続切片による検査をおこない focal prostatitis を見いだしている。また、組織診断と前立腺分泌物の白血球数との間に相関がないと報告している。Blacklock (1969)<sup>53)</sup> によると、生検像と前立腺液とを比較し、一致しなかった例は28%の比率を占めている。前立腺は、加齢により

間質にリンパ球のある程度の細胞浸潤がみられる<sup>54)</sup>ため、生検像の判定に注意を要する。このように生検による診断にしばしば困難性をみる。臨床的な立場よりすれば形態的な病像だけでなく、その病変の本質を反映した臨床上の指標がとりあげられてよい。

診断にあたり、病歴、直腸内前立腺触診は診断の正しい足がかりとなるが、現在では無染色標本による前立腺液中の白血球数が重要な指標とされている。その算定基準は Table 6<sup>55-70)</sup> にみるように、さまざまで妥当性がえられていない。Chwalla (1956)<sup>61)</sup> は、正常な前立腺液には白血球を含まないとしているが、多くは強拡大で1視野あたりの白血球数が10~15コ以上の場合を病的な所見として慣用している。数枚の標本で異常がなくても、多く調べると炎症性細胞の集塊を見いだすことがある。この欠点をなくする意味で、Oates は“five slide”-test を提唱している。これは5枚の標本の平均をとる方法で、膿球のばらつきを是正することも目的としている。

このような前立腺液の白血球算定にかならずしも反論がないわけではない。

1956年 O'Shaughnessy ら<sup>71)</sup>は、健康な兵士511名について調べたところ、白血球が強拡大で1視野あたり50コ以上の所見を示したものが約30%にみられたことを発表し、従来の診断基準に疑問を投じた。その後 Schnierenstein (1965)<sup>72)</sup> は追試している。白血球数が1視野あたり50コ以上の50症例について精査したと

Table 6. 前立腺液中の白血球数

報 告 者	正 常 群	前 立 腺 炎 の 群
Mitchell & Lackum (1929) <sup>55)</sup>		5~
Pelouze (1939) <sup>56)</sup>	2~6 (1/6 hpf)	7~
Herman (1943)	2~3 (hpf)	
Huggins & McDonald (1944) <sup>57)</sup>	200~1,000/mm <sup>3</sup>	1,200~13,000/mm <sup>3</sup>
Romanus (1953) <sup>58)</sup>	5~10 (×320)	11~, 集塊
Ghormely, Cook & Needham (1953) <sup>59)</sup>	0~6 (hpf)	20~
Ambrose & Taylor (1953) <sup>60)</sup>		10~, (1/12 hpf)
Chwalla (1956) <sup>61)</sup>	0	
Oates (1958) <sup>62)</sup>	2~3 (1/12 hpf)	10~
Catterall (1958) <sup>63)</sup>		10~, (1/12 hpf)
Csonka (1959) <sup>64)</sup>		10~
Swinney (1960) <sup>65)</sup>	0~6	15~
Blumensaat (1961) <sup>66)</sup>		10~, (hpf)
Ludvik (1964) <sup>67)</sup>	0~200/mm <sup>3</sup>	300/mm <sup>3</sup> ~
Jameson (1967) <sup>68)</sup>	4~10 (1/6 hpf)	
Lennert & Mondorf (1968) <sup>69)</sup>		15~, (×320)
西浦 (1968) <sup>70)</sup>	1,290/mm <sup>3</sup> 以下	1,500/mm <sup>3</sup> ~
Blacklock (1969)		10~

ころ34%が前立腺炎以外の疾患であった。このように追試の結果はほぼ同様の成績をえている。極端な報告では、Gartman (1958)<sup>73)</sup> は正常時と感染性前立腺炎の群とを比較して、白血球数のうえではほとんど差がないと述べている。ス波 (1968)<sup>74)</sup> は、無染色標本のみでは膿球と小型上皮細胞とを区別することがほとんど不可能で、後者を膿球と誤る危険性が多いことを注意している。

無染色標本による方法は、前立腺炎診断のスクリーニングに簡単におこなえる 便利な方法である。しかし、その検査精度を考えたとき不良といわざるをえない。

この欠点を補う目的で、Ludvik (1964) は、血球計算と同じ手法で、染色液を用いて 1 ml あたりの白血球数を測定している。未治療の前立腺炎では  $10^6$ /ml 以上を示し、正常と病的な分泌物の境界を  $30^5$ /ml に求めている。正常例の70%は  $50^4$ /ml 以下の白血球数である。治療の効果がみられると白血球数の減少がみられ、治療のよい指標になると述べ、よい検査法であると主張している。

筆者も追試してみたが、前立腺液の吸引時にメランジュール管の閉塞がしばしば経験された。とくに炎症所見のある前立腺液ほどメランジュール管の閉塞が起きやすい。Ludvik の方法は合理性をもっているが、実地面で難点がある。

Hanschke ら (1967)<sup>75)</sup> は、前立腺液および三杯分尿について細胞診 (パペニコロ染色) をおこない、前立腺炎を検討している。慢性前立腺炎の症例に、前立腺由来の kleiner zylindrisch-kubischer Zellen と Makrophagen を見だしている。しかし、急性前立腺炎およびいわゆる "Prostatopathie" では「そのような上皮細胞を観察していない。そして前立腺疾患の鑑別に細胞診の意義を主張している。しかし、その出現率は約50%にしか認められていないので、よい方法とはいえない。

前立腺炎の診断にいままで酵素学的な検討がなされたことは少ない。Huggins ら (1944)<sup>76)</sup> は、前立腺液の acid phosphatase と fibrinolysin について調べ、膿球数が多いほど fibrinolysin も増大することを観察している。しかし acid phosphatase については相関を認めていない。ところが Hansen (1947) ら<sup>77)</sup> は前立腺炎の前立腺液中の acid phosphatase について検討している。慢性前立腺炎では30%の症例に acid phosphatase が正常値以下に低下し、急性前立腺炎ではほとんど廃絶した状態になると報告している。

## 2) 自家成績の総括と LYZ 活性の診断学的応用

筆者は、細菌性前立腺炎を中心に、前立腺液中の LYZ 活性について検索を試みた。その結果は、前立腺炎に罹患しているとき前立腺液中の LYZ 活性が上昇し、炎症所見が強いほど LYZ 活性が高くなる。また、正常と考えられる前立腺液の LYZ 活性は、低いし無活性であることを認めた。正常例では平均値が約  $2.9 \gamma$ /ml であった。しかし、20才代では無活性である場合が多い。

Stamey (1968)<sup>78)</sup> は、イヌ前立腺液に抗菌性をみると、抗菌性物質の検索のなかで LYZ 活性をしらべているが、その酵素活性をみとめていない。Fleming は、精液について測定しているが、きわめて弱い LYZ 活性を認めている。

経験した症例にみられるように、治療により寛解にはいるとともに LYZ 活性は低下してくる。しかし、いったん炎症をみた前立腺は、前立腺液中の白血球数が正常になっても無活性をみることはなく、 $6 \sim 20 \gamma$ /ml の LYZ 活性を示している。ただし、長期間にわたって観察をしていないのでこれ以上の活性の低下を予測できない。

前立腺組織内の LYZ 活性について検討するために、前立腺肥大症で摘出した前立腺について、膿瘍のある部分とない部分について乳剤をつくり、その上澄液について LYZ 活性を測定し、組織学的変化と対比した。組織学的に炎症性変化が強いほど LYZ 活性は高い傾向を示した。また、他の炎症性疾患における分泌物中の LYZ 活性の態度をみるために、急性乳腺炎、肛門周囲膿瘍、皮膚膿瘍の分泌物について調べたところ、分泌物中の LYZ 活性はいずれも高値を示した。Prudden ら (1949)<sup>79)</sup> は、種々の肉芽組織、皮膚膿瘍、腹腔内膿瘍に高い LYZ 活性を認めている。

前述したように、炎症が存在すると LYZ 活性は増量する。LYZ 活性の亢進は前立腺炎以外の疾患でもみられ、非特異的な因子である。しかし、正常な前立腺液では、無活性ないし低い活性を示し、炎症が存在すると LYZ 活性の上昇をみる。この事実から前立腺液の LYZ 活性を知ることは、前立腺炎の診断に意義があると考えられる。LYZ は生体の抵抗性物質として知られていることから、当然炎症の機転が存在すれば、生体の防御反応として LYZ の関与が考えられてよい。

LYZ 活性の変動は、治療効果判定の指標のひとつとして応用できる。臨床効果がみられると LYZ 値は減少し、急性悪化や再発の場合 LYZ 値は上昇する。症例 2, 6, 7 のように膿球が多数で、算定が充分でき

ないような場合でも、LYZ 活性の測定をおこなうと一定の結果がえられる、無染色標本による検査は前立腺液の 1 滴量の多寡、粘稠度、カバー・ガラスの重さなどで標本の厚さがちがってくる。また、無染色標本のため、顆粒状の脂肪球、腺上皮などが白血球と鑑別しがたいことがある。このように無染色標本による診断法は、臨床上いくつかの問題点が存在しているが、いっぽう LYZ 活性の測定は結果に恒常性がみられ、また前立腺炎の消長を知ることが可能である。

LYZ 活性の上昇がどのような機転でおこなうかについて、その詳細は不明である。Kerby (1952)<sup>80)</sup>、Finch (1964) は、血清中の LYZ 量は、血液中の顆粒球と密接な関係にあり、顆粒球が破壊したときに血清中に LYZ が放出されるものと考えている。白血球中の LYZ は、その成熟過程でつくられている。Sammon (1951)、Hiatt (1952) らは、潰瘍性大腸炎の糞便中に増量する LYZ について、白血球からの由来を考えている。いっぽう松永・久保 (1963) は、大腸結核・卵白感作性による家兎の実験的潰瘍性大腸炎などにみられる糞便 LYZ 活性の上昇は、必ずしも膿血便にかぎってみられるものではないことを証明し、LYZ 活性の上昇をすべて顆粒白血球に求める説に反対している。

多核白血球の LYZ の大半は、granule fraction にあると考えられている<sup>81)</sup>が、Briggs ら (1966)<sup>82)</sup>の実験では、LYZ 感性菌が多核白血球に接すると細胞膜を通して急速に拡散 (rapid diffusion) する extra-granular lysozyme の存在を見いだしている。前立腺液の膿球と LYZ 活性との間にばらつきを認めるが、この rapid diffusion を考えると、必ずしも膿球と LYZ 活性との間に相関がなくともよいと理解される。

turbidimetric method による LYZ 活性の測定は、簡単におこなえ、僅少の前立腺液 (0.01 ml) から検査が可能である。このように検査が容易におこなえるため、臨床的に有用性があると考えられる。

## 結 語

前立腺液の lysozyme 活性について、正常、前立腺炎、および前立腺肥大症の 3 群に分けて測定した。さらに、前立腺の炎症性病変について組織重量あたりの lysozyme 活性を測定し、組織学的変化と比較した。また前立腺炎の診断において、前立腺液の lysozyme 活性の持つ臨床的意義を追求した。その結果、つぎのような結論をえた。

1) 正常な前立腺液は、無活性ないし低い活性を示す。20才代では80%が無活性であった。

2) 前立腺炎の場合、活動性変化があると前立腺液の lysozyme 活性は高く、病変が強いほど活性の亢進がみられる。組織学的には、炎症性変化が強いほど組織中の lysozyme 活性も高い傾向にある。

3) 前立腺液の lysozyme 活性の上昇は前立腺炎の存在を示唆し、臨床効果がみられると lysozyme 活性は減少する。その変動を知ること、治療効果の判定にひとつの指標となる。

4) 前立腺液の lysozyme 活性を知ること、無染色標本での白血球算定より恒常性があり、前立腺炎の消長をよく反映していると考えられた。

5) lysozyme 活性の測定は、僅少の前立腺液から可能で、煩雑でなく、臨床的に有用性が高い。

稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲くださった恩師高井修道教授に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Cacchi, R.: 2nd International Symposium on Fleming's Lysozyme, Milano, 1961.
- 2) Helmholtz, H. F.: J. Urol., **64**: 158, 1950.
- 3) Herman, L.: The Practice of Urology, p. 539, Saunders, Philadelphia and London, 1943.
- 4) Fleming, A.: Proc. Roy. Soc., **93**: 306, 1922.
- 5) 今堀和友: 科学, **36**: 458, 1966.
- 6) 天野恒久: 科学, **31**: 529, 1961.
- 7) Finch, S. C., Lamphere, J. P. and Jablon, S.: Yale J. of Biology and Medicine, **36**: 350, 1964.
- 8) 平尾文男: 大阪大学医学雑誌, **11**: 2089, 1959.
- 9) 服部隆延: 最新医学, **26**: 930, 1971.
- 10) Fogelson, S. J. and Lobstein, O. E.: Am. J. Digest. Dis., **21**: 324, 1954.
- 11) Meyer, K., Prudden, J. F., Lehman, W. L. and Steinberg, A.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **65**: 220, 1947.
- 12) Meyer, K., Gellhorn, A., Prodden, J. F., Lehman, W. L. and Steinberg, A.: Am. J. Med., **5**: 496, 1948.



- 13) Grace, W. J., Seton, P. H., Wolf, S. and Wolff, H. G.: *Am. J. Med. Sci.*, **217**: 241, 1949.
- 14) Gray, S. J., Reifenshtein, R. W., Connolly, E. P., Spiro, H. M. and Young, J. C. G.: *Gastroenterol.*, **16**: 687, 1950.
- 15) Hiatt, R. B., Engle, C., Flood, C. and Karush, A.: *J. Clin. Invest.*, **31**: 721, 1952.
- 16) Sammons, H. G.: *Lancet* II, 6676, 239, 1951.
- 17) 久保明良：消化進歩，**1**: 21, 1962.
- 18) 松永藤雄・久保明良：内科，**11**: 229, 1963.
- 19) Prudden, J. F., Lane, N. and Levison, J.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **72**: 220, 1949.
- 20) Braun, O. H.: *Ann. Paediat.*, **205**: 266, 1965.
- 21) 近藤恵信：日本小児科学会雑誌，**71**: 1452, 1967.
- 22) Osserman, E. F. and Lawlor, D. P.: *J. Exp. Med.*, **124**: 921, 1966.
- 23) Perrillie, P. E., Kaplan, S. S., Lefkowitz, E., Rogaway, W. and Finch, S. C.: *J. A. M. A.*, **203**: 317, 1968.
- 24) Wiernik, P. H. and Serpick, A. A.: *Amer. J. Med.*, **46**: 330, 1969.
- 25) 太田 宏・長瀬弘明：医学のあゆみ，**74**: 547, 1970.
- 26) Cutinelli, C.: 29) から引用
- 27) Barone, A.: 29) から引用
- 28) Rabe, E. F. and Curnen, E. C.: *J. Pediat.*, **38**: 147, 1951.
- 29) Grossgebauer, K., Pohle, H. D. and Langmaack, H.: *Klin. Wschr.*, **46**: 1127, 1968.
- 30) Pavone-Macaluso, M.: 2nd International Symposium on Fleming's Lysozyme, Milano, 1961.
- 31) 大橋伸生：日泌尿会誌，**60**: 1033, 1969.
- 32) 齊藤 博：日泌尿会誌，**62**: 431, 1971.
- 33) Wilson, A. T. and Handley, W. P.: *J. Pediat.*, **36**: 199, 1950.
- 34) Prockop, D. J. and Davidson, W. D.: *New Engl. J. Med.*, **270**: 269, 1964.
- 35) Pipitone, V., Russo, R. and Dailly, L.: 1st. International Symposium on Fleming's Lysozyme, Milano, 1959.
- 36) Pavone-Macaluso, M., Madonia, S. and Piazza, B.: 1st. International Symposium of Fleming's Lysozyme, Milano, 1959.
- 37) 小田完五・久保泰徳：日泌尿会誌，**58**: 965, 1967.
- 38) Noble, R. E., Najarian, J. S. and Brainerd, H. D.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **120**: 737, 1965.
- 39) Burghartz, N. and Boosfeld, E.: *Klin. Wschr.*, **32**: 182, 1954.
- 40) Goldberg, W. M., Chakrabarti, S. M. A. and Filipich, R.: *Canad. Med. Ass. J.*, **94**: 1264, 1966.
- 41) Noble, R. E. and Brainerd, H. D.: *J. Urol.*, **96**: 852, 1966.
- 42) 大越正秋・高瀬雄一・河村信夫：リゾチーム・シンポジウム講演集，名古屋，1967.
- 43) Najarian, J. S., Noble, R. E., Brady, P. and Brainerd, H. D.: *Surg. Forum.*, **16**: 258, 1964.
- 44) Ohkoshi, M., Ogawa, M., Nakamura, H., Takase, Y., Hasegawa, A., Hata, M. and Matsushita, K.: *Jap. J. Transplantation*, **1**(3): 160, 1967.
- 45) 高瀬雄一：移植，**4**: 173, 1969.
- 46) 久保泰徳：リゾチーム・シンポジウム講演集，名古屋，1967.
- 47) 高安久雄・米瀬泰行：リゾチーム・シンポジウム講演集，名古屋，1967.
- 48) 原田 彰・広川 信：日泌尿会誌，**58**: 668, 1967.
- 49) Eisai Research Laboratory, エイザイ，東京.
- 50) Farman, F.: *J. A. M. A.*, **134**: 348, 1947.
- 51) Schnierenstein, J.: *Der Urologe*, **3**: 202, 1964.
- 52) Bourne, C. W. and Frishette, W. A.: *J. Urol.*, **97**: 140, 1967.
- 53) Blacklock, N. J.: *Advances in the Study of the Prostate at the Royal Society of Medicine*, p. 37, William Heinemann Medical Books, London, 1967.
- 54) Robbins, S. L.: 52) から引用.
- 55) Mitchell, J. and V. Lackum, W. H.: 67) から引用.
- 56) Pelouze, P. S.: 68) から引用.
- 57) Huggins, C. and McDonald, D. F.: *J. Urol.*, **52**: 472, 1944.
- 58) Romanus, R.: *Acta Med. Scand.*, Suppl., **280**: 194, 1953.

- 59) Ghormley, K. O., Cook, E. N. and Needham, G. M.: J. A. M. A., **153**: 915, 1953.
- 60) Ambrose, S. S. and Taylor, W. W.: Amer. J. Syph., **37**: 501, 1953.
- 61) Chwalla, R.: Urol. int., **3**: 273, 1956.
- 62) Oates, J. K.: Brit. J. Vener. Dis., **34**: 250, 1958.
- 63) Catterall, R. D.: Brit. J. Vener. Dis., **34**: 254, 1958.
- 64) Csonka, G. W.: Brit. J. Vener. Dis., **35**: 84, 1959.
- 65) Swinney, J.: Modern Trends in Urology, Second Series, p. 223, Butterworths, London, 1960.
- 66) Blumensaat, C.: Die Entzündlichen Erkrankungen der Prostata, p. 26, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1961.
- 67) Ludvik, W.: Dtsch. med. Wschr., **89**: 2366, 1964.
- 68) Jameson, R. M.: Invest. Urol., **5**: 297, 1967.
- 69) Lennert, K. A. and Mondorf, W.: Bruns' Beitr. Klin. Chir., **217**: 247, 1968.
- 70) 西浦常雄：臨泌，**22**：9，1968.
- 71) O'Shaughnessy, J., Parrino, P. S. and White, J. D.: J. A. M. A., **160**: 540, 1956.
- 72) Schnierenstein, J.: Der Urologe, **4**: 170, 1965.
- 73) Gartman, E.: Brit. J. Vener. Dis., **34**: 181, 1958.
- 74) 斯波光生：臨泌，**22**：182，1968.
- 75) Hanschke, H. J. and Müller-Marienburg, H. W. L.: Der Urologe, **6**: 246, 1967.
- 76) Huggins, C. and McDonald, D. F.: J. Urol., **52**: 472, 1944.
- 77) Hansen, P. F. and Jensen, T.: Acta derm.-venereol., **27**: 13, 1947.
- 78) Stamey, T. A., Fair, W. R., Timothy, M. M. and Chung, H. K.: Nature, **218**: 444, 1968.
- 79) Prudden, J. F., Lane, N. and Meyer, K.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **72**: 38, 1949.
- 80) Kerby, G. P.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **81**: 129, 1952.
- 81) Cohn, Z. A. and Hirsch, J. G.: J. Exper. Med., **112**: 983, 1960.
- 82) Briggs, R. S., Perillie, P. E. and Finch, S. C.: J. Hist. & Cyto., **14**: 167, 1966.

(1972年8月29日特別掲載受付)